

t S?/3 DS,BA/ALL

1/3,DS,BA/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

001172062

WPI Acc No: 1974-45898V/197425

Tablets readily decomposable in the digestive tract - drugs mixed with finely crystd or powd cellulose and nonionic cellulose

Patent Assignee: SHINETSU CHEM IND CO LTD (SHIE)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 48103717	A	19731226				197425 B
JP 76019017	B	19760614				197628

Priority Applications (No Type Date): JP 7236641 A 19720412

Abstract (Basic): JP 48103717 A

Tablets readily decompd. in the digestive tract were manufd. with finely crystd. and/or powd. cellulose and nonionic cellulose having few substituted groups. In an example, a mixt. contg. phenacetin 40, aminopyrine 20, caffeine 18, Mg stearate 1, talc 1, Avicel 15, and finely crystd. hydroxypropyl methyl cellulose (I) 5 parts was made into tablets. The rates of decompn. of I added and control tablets in water were 50 and 120 sec. resp.

?

⑤ Int. Cl.

⑥ 日本分類

⑦ 日本国特許庁

⑧ 特許出願公告

A 61 K 9/20

30 C 42

30 C 43

昭51-19017

特 許 公 報

⑨ 公告 昭和51年(1976)6月14日

庁内整理番号 6793-44

発明の教 1

(全 5 頁)

1

④ 崩壊性良好な固形薬剤の製造方法

① 特 願 昭 47-36641

② 出 願 昭 47(1972)4月12日

公 開 昭 48-103717

③ 昭 48(1973)12月26日

④ 発 明 者 北垣哲郎

上越市港町2の1

同 恩田吉郎

新潟県中頸郡大潟町大字犀潟

529の2

同 武藤泰明

同所

同 鈴木宏始

上越市佐内町27の20

⑤ 出 願 人 信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町2の6の1

⑥ 代 理 人 弁理士 山本亮一

⑦ 特許請求の範囲

1 主薬に、固形薬剤に対し5〜30重量%相当量の微結晶セルロースおよび/または粉末セルロースと、固形薬剤に対し1〜20重量%相当量の非イオン性低置換度セルロースエーテルとを混合し、ついでこれを賦形することを特徴とする崩壊性良好な固形薬剤の製造方法。

発明の詳細な説明

この発明は服用後、体内で容易に崩壊し得る固形薬剤の製造方法に関するものである。

錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤などの固形薬剤の製造に当つては、通常一定量の主薬に、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤などとしての性能を持っている1種もしくは2種以上の添加剤を加えて混合した後賦形するという方法がとられているが、従来これらの目的に用いられている添加剤はいずれも一長一短があり、とくに崩壊剤としてすぐれた性質を有するものはなかつた。たとえば、主に

2

賦形剤として用いられている乳糖、微結晶セルロース、デンプンなどにはある程度の崩壊性を持たすには大量添加しなければならないという欠点があり、また結合剤として使用されているゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなども何ら崩壊性をよくする性質を有せず、これらを多量に添加すればむしろ薬剤が選崩壊性のものになるという欠点がある。一方また現在崩壊剤として使用されているものには、セニイ素グリコール酸およびそのカルシウム塩、ホルマール化ゼラチン、アルギン酸およびその塩類などがあるが、これらはたとえば打錠時における圧縮成型性が悪く、キャッピングなどの原因となるほか、酸性あるいは解離性の性質を有するため薬剤の種類によつては適用することができないという不利があつた。さらにはまた特公昭44-29473号公報に記載されている低置換度メチルセルロースは圧縮成型性にはすぐれているが崩壊性に劣るという欠点があり、一方低置換度のヒドロキシプロピルセルロースは圧縮成型性に劣るという欠点がある。

この発明は、かかる欠点を除去した崩壊性の良好な固形薬剤の製造方法を提供しようとするもので、これは主薬に、固形薬剤に対し5〜30重量%相当量の微結晶セルロースおよび/または粉末セルロースと、固形薬剤に対し1〜20重量%相当量の非イオン性低置換度セルロースエーテルとを混合し、ついでこれを賦形することを特徴とするものである。

これを説明すると、この発明は固形薬剤の製造に当り、賦形剤として微結晶セルロースおよび/または粉末セルロースと非イオン性低置換度セルロースエーテルとを併用すると、それら成分の相乗効果により前述した欠点なしに崩壊性等にすぐれた固形薬剤が容易に得られるという本発明者らの確認により完成されたものである。

3

しかして、上述の微結晶セルロースならびに粉末セルロースとしては、従来固形薬剤製造用の賦形剤として公知のものが使用されるが、これらはこの発明においては最終的に得られる固形薬剤に対し5~30重量%好ましくは10~25重量%の範囲となるように添加する必要がある。これは5重量%以下の場合には、上述した相乗効果が達成されなくなるほかこの発明の目的とする良好な崩壊性が得られなくなるからであり、また30重量%以上の場合には崩壊性にすぐれた固形薬剤が得られる反面主薬成分の含有比率が低くなりすぎると欠点もたらされるからである。

他方、この発明に使用される非イオン性低置換度セルロースエーテルとしては、具体的にヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、ヒドロキシブチルエチルセルロースおよびこれらの混合物などが例示され、これらは前記したこの発明の目的を達成させる見地から、とくに低置換度のものすなわち無水グルコース単位当りのヒドロキシアシル基およびアルコキシ基の置換モル数がそれぞれおおむね0.05ないし1.00であり、かつこれら両者の置換モル数の和が0.1ないし1.30であるものが選択使用される。

しかして、この非イオン性低置換度セルロースエーテルの添加量は、これがすくなくすぎると前述した相乗効果を期待することができなくなり、またこれが多すぎると崩壊性は向上されるが錠剤などにおいてはこれがもろいこわれ易いものとなるので、これは前記したように固形薬剤に対して1~20重量%好ましくは5~15重量%に相当する量とされる。

なお、この非イオン性低置換度セルロースエーテルはパルプを10~50%の濃度の苛性ソーダ水溶液中に浸漬後、圧搾し必要に応じて加熱熟成し、これとアルキルクロライドおよびアルキレンオキサイドを同時または別々に反応器中に仕込み、20~90℃で2~8時間反応させ、ついで得られた粗製セルロースエーテルをそのまま、あるいはアルカリが残存する場合には中和して、熱水または冷水で洗浄後乾燥し、粉碎するか、乾燥前に

4

それを含水のまま0~10℃に冷却し、押出機などでペレット状として乾燥粉碎するなどの公知の方法によつて得られるが、このものはさらにアトマイザー、ボールミル、振動ミルなどにより微粉碎することにより密度、粒度などについてより好ましいものが得られる。このようにして得られる非イオン性低置換度セルロースエーテルの粉末は中性で純白かつ無臭の物質で、生理学的に無害な従来公知の崩壊剤においてみられる欠点のないすぐれたものである。

一方また、たとえば乾式圧縮法（いわゆる直打法）により錠剤を製造する場合にはこの非イオン性低置換度セルロースエーテルは、その粒度が150ミクロン以下好ましくは100ミクロン以下であり、また見掛け密度が0.4g/cc以上、好ましくは0.5g/cc以上のものを用いて賦形することがよく、この場合には圧縮成型性にすぐれ、摩損度が小さく、かつ崩壊性においてもよりすぐれた製品が与えられる。

この発明の方法は上記した微結晶セルロースおよび/または粉末セルロースと非イオン性低置換度セルロースエーテルを併用するほかは従来の固形薬剤の製造方法と同様にして行なわれる。したがって、これは主薬成分にかかる三種の賦形剤を所定量添加し、これを乾式、湿式など適宜の公知方法により賦形して錠剤、丸剤、顆粒剤などとする場合は薬剤を顆粒にしてから加えるいわゆる後添加方式あるいは最初から薬剤粉末に加えて顆粒にする前添加方式のいずれの方法によつても充分崩壊性のすぐれた錠剤が得られる。しかして、この発明の方法の実施においてタルク、ステアリン酸の金属塩、エアロジル（商品名；デグサ社製）などの滑沢剤やポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリプロピレングリコールなどの結合剤を用いることは任意であり、これにはまた従来公知のデンプン、乳糖、シヨ糖、トラガントゴム、ゼラチンなどの賦形剤を本発明の目的を阻害しない範囲で用いてもよい。

つぎに、この発明の方法の実施例を挙げるが、各例中に部および%とあるのはそれぞれ重量部および重量%を示したものであり、また非イオン性セルロースエーテルについての粘度、粒度、見掛

5

密度、錠剤についての崩壊性（崩壊時間）、硬度および摩損度はそれぞれ下記の条件において測定されたものである。

置換基：

アルコキシ基（M.S.）……ヨウ化水素酸を用いてメトキシ基をヨウ化メチルとして遊離させ、このヨウ化メチルを最終的にI₂として定量することにより測定。

ヒドロキシアルコキシ基（M.S.）……熱クロム酸水溶液を用いてヒドロキシアルコキシ基を酸化分解し、この分解生成物を定量することにより測定。

粘度：

10%苛性ソーダ水溶液に試料を2%溶解した溶液の粘度をウペローデ粘度計により20℃で測定。

見掛密度：

試料（セルロースエーテル粉末）50gを250ccのメスシリンダーに入れ、これを振とう機を用いて3分間振とうした後における試料の体積（cc）から算出。

崩壊性：

日本薬局方の一般試験法25崩壊試験法による（37℃の水道水を使用）。

硬度：

錠剤用硬度計（モンサント型）により測定。

摩損度：

回転式の錠剤摩損度測定器に錠剤20錠を入れ、これを100回転（4分間）させたのちにおける錠剤の重量減少率（%）を測定。

実施例 1

フェナセチン40部、アミノピリン20部、カフェイン18部、ステアリン酸マグネシウム1部およびタルク1部にアビセル（旭化成社製商品名、微結晶セルロース）15部および第1表に示す低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース5部を添加混合してこれを直打法（打錠圧2トン/cm²）により打錠したところ同表に示す通りの錠剤が得られた。なお、比較のために微結晶セルロースを20部として、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースを添加しない場合の結果を同表中に併記した。

6

第 1 表

		比較例	本発明
添加剤（種類）			ヒドロキシプロピルメチルセルロース
物性	メトキシ基（M.S.）		0.2
	ヒドロキシプロピルメチル基（M.S.）		0.1
	粘度（cps）		3.0
	見掛密度（g/cc）		0.5
錠剤物性	重量（mg）	300	300
	硬度（kg）	7.0	8.0
	崩壊時間（秒）	120	50
	摩損度（%）	0.4	0.2

実施例 2

低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースの代わりに第2表に示す低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用したほかは、実施例1と全く同様にして打錠および物性試験を行なったところ、同表に示す通りの結果が得られた。なお、比較のために微結晶セルロース15部、纖維素グリコール酸5部としたほかは実施例1と全く同様にして打錠および物性試験を行なった結果を同表中に併記した。

第 2 表

		比較例	本発明
添加剤		纖維素グリコール酸	ヒドロキシプロピルセルロース
物性	ヒドロキシプロピルメチル基（M.S.）		0.3
	粘度（cps）		2.0
	見掛密度（g/cc）		0.5
	重量（mg）	300	300
錠剤物性	硬度（kg）	5.0	7.0
	崩壊時間（秒）	50	40
	摩損度（%）	1.3	0.3

実施例 3

7

ビタミンC 80部、ステアリン酸マグネシウム2部、タルク0.5部、エアロジル（商品名：デグツサ社製）2.5部、微結晶セルロース10部および第3表に示す低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース5部の混合物を打錠（打錠圧2トン/cm²）したところ、同表に示すとおりの結果が得られた。なお、比較のために低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースの代りに微結晶セルロースを用いた結果を同表中に併記した。

第 3 表

		比較例	本発明
添 加 剤			ヒドロキシ プロピルメ チルセルロ ース
物 性	メトキシ基(M.S.)		0.2
	ヒドロキシプロピル シル基 (M.S.)		0.2
	粘 度 (CPS)		50
	見掛密度 (g/cc)		0.5
錠 剤 物 性	重 量 (mg)	300	300
	硬 度 (kg)	3.5	6.0
	崩壊時間 (秒)	45	40
	摩 損 度 (%)	0.9	0.2

実施例 4

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの代わりに第4表に示すメチルセルロースを使用した場合は実施例3と全く同様にして打錠および物性試験を行なったところ、同表に示すとおりの結果が得られた。なお、比較のために微結晶セルロース10部、繊維素グリコース酸のカルシウム塩5部

8

を使用した場合は、実施例3と同様にして打錠および物性試験を行なった結果を同表中に併記した。

第 4 表

		比較例	本発明
添 加 剤			メチルセル ロース
10 物 性	メトキシ基(M.S.)		0.7
	粘 度 (cps)		100
	見掛密度 (g/cc)		0.4
15 錠 剤 物 性	重 量 (mg)	310	310
	硬 度 (kg)	2.5	6.5
	崩壊時間 (秒)	40	60
	摩 損 度 (%)	30	0.3

実施例 5

エトキシベンズアミド60部、乳糖15部、粉末セルロースKC-クロックW-200（国策パ
20 ルプ社製商品名）10部および第5表に示す低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース10部の混合物を、市販のメチルセルロース1部を含む適当量の水溶液を用いて混練することにより、約
25 20メッシュ以下の粒状物となした。つぎにこれにステアリン酸マグネシウム1部、該低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース3部を添加混合したのち、これを乾燥し16メッシュの篩で整粒してから打錠圧0.75/cm²で打錠したところ、同表に示す結果が得られた。なお、比較のために低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースの代りに粉末セルロースを使用した場合は上記と全く同様にして打錠および物性試験を行なった結果を同表に併記した。

9

第 5 表

		比較例	本発明
添 加 剤			ヒドロキシ プロピルメ チルセルロ ース
物 性	メトキシ基(M.S.)		0.2
	ヒドロキシプロポキシ 基 (M.S.)		0.4
	粘 度 (cps)		8.0
	見掛密度(g/cc)		0.4
錠 剤 物 性	重 量 (mg)	250	250
	硬 度 (kg)	5.0	9.0
	崩壊時間 (秒)	3000	900
	摩 損 度 (%)	0.40	0.07

実施例 6

アセチルサルチル酸25部、フェナセチン10部、カフェイン4部、乳糖30部、ステアリン酸20部、マグネシウム1部、微結晶セルロース20部および第6表に示す低置換度ヒドロキシブチルエチルセルロース10部より成る混合物を打錠圧1トン/cm²で打錠したところ、同表に示すとおりの結果が得られた。なお、比較のために低置換度ヒドロキシブチルエチルセルロースのかわりに微結晶セルロースを用いた場合は上記と全く同様にして打

10

錠および物性試験を行なった結果を同表中に併記した。

第 6 表

		比較例	本発明
添 加 剤			ヒドロキシ ブチルエチ ルセルロー ス
物 性	エトキシ基(M.S.)		0.15
	ヒドロキシブトキシ 基 (M.S.)		0.20
	粘 度 (cps)		5
	見掛比重(g/cc)		0.5
錠 剤 物 性	重 量 (mg)	350	350
	硬 度 (kg)	4.0	6.0
	崩壊時間 (秒)	80	20
	摩 損 度 (%)	0.8	0.1

⑤引用文献

特 公 昭44-29473

薬剤製造法(上) 昭416.7.10 第136-137頁 地人書館発行

製剤工学 昭46.3.1 第167-170頁 地人書館発行